ITEM 240 : HYPERTHYROIDIE

Hyperthyroïdie = hyperfonctionnement de la glande thyroïde : prévalence élevée (0,2 à 2%), prédominance féminine (**7/1**)

Physiologie	Contrôle		- Contrôle hypophysaire par la **TSH**, via le récepteur membranaire **TSHR**
	Biosynthèse des hormones thyroïdiennes		- **Captation de l'iodure** par un **transporteur spécifique NIS** (Na/I-symporteur) - **Organification de l'iodure** par la **thyroperoxydase** (TPO) - **Biosynthèse des hormones** dans la **cavité colloïde** des vésicules thyroïdiennes à partir de **l'iodure** et de la prohormone **thyroglobuline**, en présence d'H_2O_2 synthétisé par la NADPH-oxydase Duox-2 ➞ Production majoritairement (80%) de **thyroxine (T4)**, convertie en hormone active **tri-iodo-thyronine (T3)** essentiellement dans le foie et le muscle squelettique
	Action des hormones thyroïdiennes		= Par **liaison de T3 à son récepteur nucléaire** (action génomique) - Généraux : ↗ production de chaleur et d'énergie, ↗ consommation d'O_2, ↗ métabolisme de base - Cardiovasculaire : vasodilatation, ↗ inotropisme et chronotropisme, ↘ résistances périphériques ➞ augmentation du débit cardiaque - Système nerveux : effet sur le développement neuronal du fœtus, mal connu chez l'adulte - Osseux : augmentation du remodelage osseux par stimulation des ostéoclastes - Métabolique : ↗ lipolyse, ↗ néoglucogenèse et glycogénolyse (hyperglycémie) - Hypophysaire : ↘ transcription du gène de la TSH par rétrocontrôle négatif
Diagnostic de thyrotoxicose	C	Cardio-vasculaire (quasi-constant)	- **Palpitations** avec **tachycardie sinusale**, exagérée lors des efforts et émotions, persistant au repos, dyspnée d'effort, possible fibrillation auriculaire (10%) - **Eréthisme** (↗ intensité des bruits du cœur) ± **souffle systolique de débit** - **Pouls vibrant** - **HTA systolique,** œdème des membres inférieurs
		Neuro -psychique	- **Nervosité excessive**, **agitation psychomotrice, labilité de l'humeur** - **Tremblement fin et régulier des extrémités** (manœuvre du serment) - **Asthénie psychique** - **Troubles du sommeil**
		Généraux	- **Amaigrissement** : rapide, souvent important, avec appétit conservé ou augmenté (polyphagie), rarement suivi d'une prise paradoxale de poids (polyphagie prédominante) - **Thermophobie** avec **hypersudation**, **mains chaudes** et **moites, prurit**
		Autres signes	- **Polydipsie** (par ↗ production de chaleur) - **Amyotrophie** : prédominant aux racines, avec diminution de force et fatigabilité musculaire (signe du tabouret) - **Diarrhée motrice (poly-exonération)** - **Rétraction de la paupière supérieure découvrant l'iris**, avec **asynergie oculo-palpébrale** (innervation sympathique de la paupière supérieure) : rare en dehors d'une maladie de Basedow - **Gynécomastie** chez l'homme (par augmentation de la SHBG) - **Troubles menstruels** chez la femme ➞ Fertilité généralement conservée
	Bio	Confirmation	- **TSH effondrée** : confirmation diagnostique ➞ dosage seul en 1ère intention - Exceptions : TSH inappropriée : adénome hypophysaire à TSH, résistance aux hormones thyroïdiennes - **Elévation de la T4-libre** (± **T3-libre** si T4 normale : possible hyperthyroïdie à T3 seule élevée) : importance de la thyrotoxicose ➞ dosage seulement si TSH anormale
		Retentissement	- **Leuconeutropénie** avec **lymphocytose relative** - **Cytolyse hépatique** (dans les formes sévères) - **Hypocholestérolémie, hypotriglycéridémie** (selon les chiffres antérieurs) - **Hyperglycémie** discrète ou **aggravation d'un diabète** associé
Complication	**Cardiothyréose**		= Parfois révélatrice, possiblement grave, touchant surtout les personnes fragiles (âgé) - **Troubles du rythme** (surtout supra-ventriculaire) : **FA** ++, **flutter**, **tachysystolie** - **Insuffisance cardiaque** : classiquement à prédominance droite, et associée à une FA, à débit normal ou élevé - **Insuffisance coronaire** : aggravation ou révélation
	Crise aiguë thyrotoxique		= Exceptionnelle, survenant surtout après thyroïdectomie en l'absence d'euthyroïdie - Exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie : **fièvre**, **déshydratation**, **troubles cardiovasculaires** et **neuropsychiques**, jusqu'au **coma** ➞ peut mettre en jeu le pronostic vital

<table>
<tr><td rowspan="3"></td><td colspan="2">Ostéoporose</td><td colspan="3">= Surtout chez la femme ménopausée
- Prédominante au niveau du rachis : risque de tassement vertébral</td></tr>
<tr><td colspan="2">Forme musculaire</td><td colspan="3">- Chez la personne âgée dénutrie : état grabataire</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Cause auto-immune</td><td rowspan="4">Maladie de Basedow</td><td colspan="4">= Cause la plus fréquente d’hyperthyroïdie : 2% des femmes, 0,5% des hommes, surtout jeune ; évolue par poussées-rémissions
- Maladie auto-immune liée à des auto-Ac stimulant le récepteur de la TSH
- Possiblement associée à d’autres maladies auto-immunes</td></tr>
<tr><td rowspan="3">C</td><td colspan="3">- Signes de thyrotoxicose
- Goitre : diffus, homogène, élastique, vasculaire (souffle à l’auscultation), thrill (frémissant), indolore, non compressif
- Myxœdème prétibial (exceptionnel, de même nature que l’orbitopathie) : placard rouge, surélevé, induré de la face antérieure des jambes ± des chevilles</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Orbitopathie</td><td colspan="2">= Inflammation des muscles orbitaires (myosite), des tissus péri-oculaires et de la graisse rétro-orbitaire : spécifique de la maladie, non reliée à la thyrotoxicose, inconstante (50% des cas), surtout retrouvée chez les fumeurs ++
- Rétraction palpébrale avec asynergie palpébrale
- Signes inflammatoires : hyperhémie conjonctivale, larmoiement, picotements, photophobie
- Exophtalmie : bilatérale, souvent asymétrique, réductible dans les formes non compliquées, axile, indolore
- Œdème palpébral (pouvant masquer l’exophtalmie)
- Inflammation conjonctivale avec chémosis
- Ophtalmoplégie par atteinte musculaire : diplopie binoculaire</td></tr>
<tr><td>Orbitopathie maligne</td><td>➝ FdR : tabagisme, iode radioactif, passage en hypothyroïdie
- Exophtalmie maligne : importante, non réductible
- Lagophtalmie (inocclusion palpébrale) : risque de kératite, ulcération cornéenne, perforation cornéenne, endophtalmie
- Paralysie complète d’un ou plusieurs muscles oculomoteurs (fausse paralysie par rétraction musculaire)
- Neuropathie optique par compression à l’apex orbitaire : BAV
- Hypertonie oculaire avec souffrance papillaire</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Examen ophtalmologique systématique avec : mesure de l’AV, examen à la lampe à fente, FO, étude de l’oculomotricité, champ visuel, tonus intra-oculaire
- IRM orbitaire (forme importante) : mesure du degré de protrusion, d’hypertrophie des muscles et de la graisse, risque de compression du nerf optique, neuropathie évolutive (hypersignal)</td></tr>
<tr><td>PC</td><td colspan="3">➝ En cas de tableau typique (femme jeune, goitre homogène, ophtalmopathie), la réalisation d’examens complémentaires n’est pas indispensable pour le diagnostic étiologique (Basedow)
- Ac-anti-TRAK : sans intérêt pour le pronostic initial, ni pour suivre l’évolution, risque de rechute si persistant après TTT
- Scintigraphie (non indispensable si forme typique, examen de 1ère intention si Ac anti-TRAK négatifs) : hyperfixation diffuse et homogène
- Echographie-doppler (en 2nd intention, grossesse) : glande globalement hypoéchogène, très vascularisée</td></tr>
<tr><td>Thyroïdite du post-partum</td><td colspan="4">= Thyroïdite « silencieuse », survenant chez 5% des femmes après l’accouchement ou sous traitement par interféron, souvent inaperçue, pouvant récidiver à chaque grossesse
- Hyperthyroïdie transitoire : scintigraphie « blanche » (lyse initiale des thyréocytes), hypoéchogène
- Suivie d’une hypothyroïdie transitoire (parfois définitive)
- Biologie : Ac anti-TPO très positifs, sans Ac anti-TRAK</td></tr>
<tr><td>Thyroïdite de Hashimoto</td><td colspan="4">= Possiblement responsable d’une hyperthyroïdie à la phase initiale (rare) : « hashitoxicose »
- Goitre irrégulier et très ferme
- Echographie : aspect hypoéchogène hétérogène et pseudo-nodulaire
- Scintigraphie : fixation faible et hétérogène
- Biologie : Ac anti-TPO très positifs, sans Ac anti-TRAK</td></tr>
</table>

Nodule hyper-sécrétant	→ Chez des sujets plus âgés, syndrome de thyrotoxicose pur sans atteinte oculaire		
	Goitre multinodulaire toxique	= Evolution naturelle d'un goitre multinodulaire ancien - Parfois déclenché par un apport massif d'iode : produit de contraste iodé, médicament… - **Goitre multinodulaire** à l'examen clinique et à l'échographie - **Scintigraphie** : alternance de plages chaudes et froides « en damier »	
	Adénome toxique	= Généralement dû à une mutation somatique activatrice du récepteur de la TSH - **Nodule** unique à l'examen clinique - **Echographie** : nodule tissulaire ou partiellement kystique, hypervascularisé - **Scintigraphie** indispensable : hyperfixation nodulaire, avec extinction du parenchyme sain	
Iatrogène	**Surcharge iodée**	= **Produit de contraste iodé** ou **amiodarone** (Cordarone® = 75 mg d'iode/cp) principalement, qui donne 10% de dysthyroïdies, avec saturation iodée prolongée de plusieurs mois, donc bilan préthérapeutique	
		Type 1 = Fonctionnel	= Apport brutal d'iode sur un nodule thyroïdien préexistant - Thyroïde dystrophique, hypervascularisée, hyperfixation des zones actives
		Type 2 = Lésionnel	= Effet toxique de l'iode sur les thyréocytes, à l'origine d'une lyse des cellules thyroïdiennes et d'une thyroïdite - Thyroïde d'aspect clinique normal, glande hypoéchogène homogène à l'échographie, scintigraphie « blanche » (absence totale de fixation) - Biologie : ↗ iodurie/24h, dissociation T4/T3, ↗ thyroglobuline - Profil normal sous amiodarone : T4L↗ T3L et TSH normales
	Hormones thyroïdiennes	- Thyrotoxicose factice par prise cachée d'hormones thyroïdiennes, à but d'amaigrissement : contexte psychologique particulier (surtout professionnels de santé), absence de goitre, scintigraphie « blanche », thyroglobuline effondrée - Plus souvent : traitement substitutif mal adapté	
	Interféron α ou β Immunothérapies	- **Thyroïdite non spécifique** (phase d'hyperthyroïdie suivie d'une phase d'hypothyroïdie) - Régression non systématique après arrêt du traitement	
Autres causes	**Thyroïdite subaiguë de De Quervain**	= Affection banale d'origine **virale** - **Syndrome pseudogrippal** : fièvre, asthénie, ↗ VS/CRP - **Goitre** dur et douloureux (diagnostic surtout clinique) - **Phase initiale d'hyperthyroïdie** (par lyse cellulaire) suivie d'une **phase d'hypothyroïdie** - Imagerie : aspect hypoéchogène à l'échographie, scintigraphie blanche - Récupération en 2 à 3 mois	
	Thyrotoxicose gestationnelle transitoire	= Effet stimulant de l'hCG sur le récepteur de la TSH : 2% des grossesses, souvent inaperçue - Révélée au 1er trimestre : **nervosité excessive, tachycardie, absence de prise de poids** - Formes sévères : **vomissements** (*hyperemesis gravidarium*) - Régression spontanée au 2nd trimestre	
	Causes rares	= Thyrotoxicose avec TSH inadaptée (normale ou élevée) - **Centrale : adénome hypophysaire thyréotrope** - **Périphérique : syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes** (mutation du récepteur β)	
Terrains particuliers	Chez l'enfant	Manifestations	- **Avance staturale** et **de maturation osseuse** - **Hyperactivité**
		Cause	- **Basedow** : **néonatal** (passage transplacentaire des Ac maternels) ou **acquis**
	Chez la personne âgée	- **Evolution à bas bruit** (forme apathique) : altération de l'état général sévère, fonte musculaire massive, cachexie, insuffisance cardiaque - **Cardiothyréose** possible même pour une thyrotoxicose minime et peu symptomatique - **Goitre multinodulaire toxique ou adénome toxique** en général	

<table>
<tr><td rowspan="4">TTT symptomatique</td><td colspan="3">➙ Hospitalisation si : crise aiguë thyrotoxique, cardiothyréose du sujet âgé ou insuffisant cardiaque, orbitopathie maligne, forme cachectisante du sujet âgé, maladie de Basedow évolutive chez une femme enceinte</td></tr>
<tr><td>Thyrotoxicose</td><td colspan="2">- Repos à domicile ± arrêt de travail
- Sédatif
- β-bloquant non cardiosélectif (propranolol Avlocardyl®) : action rapide sur les symptômes (tachycardie, tremblements), inhibe modérément la conversion T4➙T3 par inhibition de la désiodase 1
- Contraception efficace chez la femme en âge de procréer</td></tr>
<tr><td>Cardio-thyréose</td><td colspan="2">- Hospitalisation si sujet âgé ou insuffisance cardiaque préalable
- Trouble du rythme : β-bloquant, anticoagulation ➙ cardioversion contre-indiquée tant que l'hyperthyroïdie persiste (risque de récidive)
- Insuffisance cardiaque : diurétique, vasodilatateur, β-bloquant (IC à débit élevé)
- Traitement de la thyrotoxicose : ATS (parfois à forte dose) puis traitement radical</td></tr>
<tr><td>Crise aiguë thyrotoxique</td><td colspan="2">➙ Hospitalisation en USI avec mesures générales de réanimation
- Antithyroïdien de synthèse à forte dose par sonde gastrique
- β-bloquant IV (propranolol) + corticoïdes IV, voire échanges plasmatiques
- Iode (Lugol®) à forte dose après 24h d'ATS : inhibition de la sécrétion des hormones thyroïdiennes</td></tr>
<tr><td rowspan="9">TTT curatif</td><td rowspan="7">Antithyroïdien de synthèse</td><td colspan="2">= Dérivés des thiourées :
- Méthimazole et apparenté : plus puissant
- Carbimazole (Néomercazole®)
- Thiamazole (Thyrozol®)
- Thiouracile :
- Propylthiouracile (Propylex®)
- Benzylthiouracile (Basdène®) : 2x moins puissant
➙ Privilégier le carbimazole ou thiamazole en 1ère intention au propylthiouracile, sauf en cas de grossesse lors du 1er trimestre ou de désir de conception</td></tr>
<tr><td>Action</td><td>- Inhibition de la synthèse hormonale par blocage de la TPO
➙ N'empêche pas la sécrétion des hormones stockées dans les vésicules colloïdes : délai d'efficacité de 10-15 jours
- Propylthiouracile : inhibe modérément la désiodase 1 (conversion T4 en T3)</td></tr>
<tr><td>Posologie</td><td>- Dose d'attaque pendant 4 à 6 semaines
- Décroissance progressive adaptée à la clinique et à la biologie
- Possiblement associée à de la T4 (schéma « blocage + substitution ») sauf chez la femme enceinte (utilisation de la posologie la plus faible possible)</td></tr>
<tr><td>Effets 2ndr</td><td>- Allergie cutanée (possiblement croisée entre les différentes molécules)
- Cytolyse hépatique ou hépatite toxique, notamment sous propylthiouracile
- Neutropénie voire agranulocytose immuno-allergique (0,2-0,5%)
- Vascularite allergique à ANCA, hypoglycémie par Ac anti-insuline</td></tr>
<tr><td>Suivi de l'efficacité</td><td>- Dosage T4l à 3-4 semaines (ou T3l si hyperthyroïdie à T3)
➙ La TSH peut rester basse longtemps par inertie thyréotrope
- Dès euthyroïdie : dosage T4l + TSH tous les 3 mois</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Suivi de la tolérance</td><td colspan="2">- NFS initiale de référence : possible neutropénie modérée due à l'hyperthyroïdie (entre 1 et 1,5 G/L)
- Surveillance de la NFS tous les 10 jours pendant 2 mois
- NFS en cas de fièvre élevée ou de signes infectieux (angine…)</td></tr>
<tr><td>CAT</td><td>- PNN < 1 G/L : arrêt des ATS et suivi
- PNN < 0,5 G/L: hospitalisation, arrêt définitif des ATS, antibiothérapie ± G-CSF</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Traitement chirurgical</td><td colspan="2">Maladie de Basedow</td><td>- Thyroïdectomie totale si échec ou contre-indication des ATS
- ATS pendant 2 à 3 mois préop car l'euthyroïdie est nécessaire pour éviter une crise toxique post-opératoire
- Risque lésions parathyroïdes et nerfs récurrents (1-3%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Goitre toxique</td><td>- Thyroïdectomie totale après préparation médicale courte si nécessaire</td></tr>
<tr><td colspan="2">Adénome toxique</td><td>- Lobectomie après préparation médicale courte si nécessaire</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="1"></td><td>Traitement par iode 131</td><td colspan="2">= Destruction de la thyroïde par irradiation interne ciblée : délai d'action long (1 à 3 mois)
- Contre-indication absolue : grossesse ou projet de grossesse dans les 4-6 mois, allaitement, nodule thyroïdien suspect, incapacité du patient à suivre les règles de radioprotection (on protège aussi l'entourage)
➙ Chez la femme : dosage β-hCG, contraception efficace pendant 6 mois
- Contre-indication relative : incontinence urinaire, dialyse, goitre compressif, orbithopathie sévère ou active, projet de grossesse dans les 2 ans (↗ le taux d'Ac anti-TRAK)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Stratégie thérapeutique</td><td>Maladie de Basedow</td><td colspan="2">- Traitement médical par ATS pendant 12 à 18 mois (coût) : rémission 40-50%
- En cas de rechute (40-60% des cas) : traitement radical chirurgical ou par iode 131 (augmente titre de TRAK)
- Suivi prolongé : récidive ou hypothyroïdie, possiblement longtemps après l'épisode initial</td></tr>
<tr><td>Adénome et goitre toxique</td><td colspan="2">- Traitement médical pour euthyroïdie mais ne guérit pas
- Traitement chirurgical (ou iode 131 chez les personnes âgées)
➙ Risque d'hypothyroïdie moindre qu'en cas de maladie de Basedow</td></tr>
<tr><td>Hyperthyroïdie à l'iode</td><td colspan="2">- Arrêt du produit responsable
- Choix du traitement discuté selon le mécanisme : type I ATS ou type II corticoïdes</td></tr>
<tr><td>Thyroïdite subaiguë</td><td colspan="2">- Anti-inflammatoire : AINS, voire corticoïdes dans les formes importantes (sur 2-3 mois)
- Traitement symptomatique du bref épisode de thyrotoxicose par β-bloquant</td></tr>
<tr><td>Orbitopathie basedowienne</td><td colspan="2">➙ Le traitement antithyroïdien n'a aucune efficacité sur l'orbitopathie, mais l'obtention de l'euthyroïdie (sans passage en hypothyroïdie) peut améliorer l'état orbitaire
- Sevrage tabagique ++
- Eviter l'IRA-thérapie car peut aggraver l'orbitopathie par lyse thyréocytes et libération d'antigènes, ou alors prévention par corticothérapie
- Orbitopathie simple : sélénium po, larmes artificielles, verres teintés, dormir tête surélevée
- En cas de diplopie : prismes, toxine botulique ou occlusion unilatérale
- Orbitopathie maligne : - Corticothérapie à forte dose (1-2 mg/kg) ± bolus IV en 1ère intention
- Radiothérapie orbitaire, ou ciclosporine voire rituximab si contre-indiqué
- Chirurgie de décompression orbitaire
- Chirurgie plastique et reconstructive en cas de séquelles (à distance)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="4">Chez la femme enceinte</td><td colspan="3">= Thyrotoxicose gestationnelle (2% des grossesses) ou maladie de Basedow (0,2% des grossesses)
- Passage transplacentaire des Ac anti-TRAK en cas de maladie de Basedow : risque d'hyperthyroïdie fœtale et néonatale, ou parfois d'hypothyroïdie
➙ Peuvent persister même après traitement radical : à rechercher systématiquement chez la mère (même guérie)
- Passage transplacentaire des ant-thyroïdiens de synthèse : goitre, hypothyroïdie foetale</td></tr>
<tr><td>Thyrotoxicose gestationnelle</td><td colspan="2">- Repos au calme
- Eventuellement β-bloquant en attendant la régression spontanée</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Maladie de Basedow</td><td colspan="2">➙ Les ATS passent la barrière placentaire, et la thyroïde fœtale est fonctionnelle à partir de 20 SA
- Forme mineure : repos sous surveillance étroite en attendant une rémission spontanée (le plus souvent en 2nd partie de grossesse)
- Forme plus sévère : - ATS à faible dose : objectif de T4l à la limite supérieure de la normale
- Privilégier le propylthiouracile en début de grossesse (1er trimestre)
➙ Risque d'aplasie du scalp, malformation œsophagienne et des choanes sous carbimazole car tératogène (6e-10e semaine de grossesse)
- Forme grave : thyroïdectomie au 2nd trimestre après préparation médicale (exceptionnelle)</td></tr>
<tr><td>Surveillance</td><td>- Dosage des hormones thyroïdiennes et Ac anti-TRAK toutes les 2 semaines
- Echographie fœtale rapprochée : dépistage d'une hyperthyroïdie fœtale par passage de Ac anti-TRAK (tachycardie, goitre, avance de maturation osseuse) ou de goitre fœtal (les ATS passent dès 22 semaines de grossesse)</td></tr>
<tr><td>Après l'accouchement</td><td>- Surveillance de la mère : risque de rebond de l'hyperthyroïdie
- Surveillance du nouveau-né : risque de thyrotoxicose néonatale ou d'hypothyroïdie iatrogène
- Allaitement possible sous ATS après avis spécialisé, privilégier le PTU</td></tr>
</table>